



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 870/2020

Vitória, 03 de julho de 2020

Processo nº [REDACTED]
impetrado por [REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara Única de Venda Nova do Imigrante – MM. Juiz de Direito Dr. Valeriano Cezario Bolzan – sobre o medicamento: **Nintedanibe (Ofev®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e documentos médicos anexados aos autos, trata-se de paciente com 64 anos, portador de fibrose pulmonar idiopática, diagnosticado recentemente. A doença apresentou rápida progressão com queda da função pulmonar e perda de peso. Iniciou tratamento com nintedanibe há cerca de 02 meses, com melhora evidente da tosse e do estado geral, não apresentando efeitos colaterais com o uso de tal medicamento. Consta solicitação que esse medicamento não seja substituído pela pirfenidona bem como consta prescrição de Nintedanibe 150 mg.
2. Consta laudo anatomopatológico, realizado em fevereiro/2020, com impressão diagnóstica: quadro sugestivo de fase inicial de pneumonia intersticial fibrosante tipo usual.
3. Constam resultados de exames.
4. Consta laudo de solicitação do medicamento em questão para a paciente com classe funcional III.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A **Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009**, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013**, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.
4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.

DA PATOLOGIA

1. A **fibrose pulmonar idiopática (FPI)** situa-se entre as doenças pulmonares intersticiais (DPIs) mais frequentes. A FPI é definida como uma forma específica de pneumonia intersticial fibrosante crônica, de etiologia incerta, que ocorre primariamente em adultos mais idosos, limitada aos pulmões, e associada ao padrão histológico de pneumonia intersticial usual (PIU). Esse padrão pode ser fortemente inferido pelos achados tomográficos em muitos casos. A FPI afeta principalmente indivíduos com mais de 50 anos, sendo a média de idade em torno de 67 anos. A doença é mais comum em homens (75%) e naqueles com história de tabagismo.
2. Diversos fatores de risco têm sido associados com a FPI; entretanto, ainda não há evidências de uma relação causal, como na aspiração crônica decorrente de refluxo gastroesofágico (RGE), diabetes mellitus e alguns agentes infecciosos, tais como o vírus da hepatite C, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr. Estudos de caso-controle têm sugerido que diversas exposições, além do tabagismo, podem estar envolvidas na etiologia da doença, como exposição a gado, pó de madeira e poeiras de metais, assim como exposição a poeiras de rochas, areia e sílica. Existem também evidências de uma participação genética na FPI. A FPI familiar tem sido observada em até 5% dos casos. O tabagismo também tem importância na FPI familiar.
3. A teoria atualmente mais aceita para a patogenia da PIU envolve uma interação entre a agressão ao epitélio alveolar ou apoptose e o reparo mesenquimal anormal (hipótese epitélio-mesenquimal). O dano ao epitélio alveolar, de maneira localizada, resulta em exsudação de fibrina, que serve de ponte para a invasão de miofibroblastos, formação dos focos fibroblásticos e deposição de matriz extracelular, determinando a perda da arquitetura pulmonar e a perda progressiva da função pulmonar. Esse processo é secundário a um desbalanço entre fatores pró-fibrogênicos e antifibrogênicos. Diversos fatores de crescimento, tal como TGF- β 1, angiotensina II, citocinas Th2, radicais livres de oxigênio e metaloproteases, entre outros, junto com a re-



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

dução dos mediadores antifibrogênicos, tal como a prostaglandina E₂, estão envolvidos na patogênese da FPI. No reparo normal, ocorre apoptose dos miofibroblastos, o que não ocorre na FPI, explicando a persistência do processo. As células epiteliais alveolares são também incapazes de reconstituir o revestimento alveolar por tendência a apoptose associada a proliferação e migração prejudicadas.

4. Para o diagnóstico definitivo de FPI é necessário uma abordagem multidisciplinar integrada, envolvendo pneumologistas, radiologistas e patologistas. O diagnóstico de FPI é baseado na ausência de uma causa conhecida de fibrose pulmonar, associada a presença de padrão PIU. Esse é o aspecto chave no processo de diagnóstico. **Mesmo quando a biópsia pulmonar cirúrgica (BPC) revela o padrão histológico de PIU, é necessário excluir outras condições clínicas que se associam com esse padrão, incluindo doenças do tecido conectivo, pneumonite de hipersensibilidade na fase crônica (PHC), lesão pulmonar por drogas, asbestose, fibrose pulmonar familiar e síndrome de Hermansky-Pudlak.**

DO TRATAMENTO

De forma geral as recomendações que constam nas Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia de junho de 2012, naquele momento preconizavam que não havia tratamento farmacológico específico para a FPI e atenção deveria ser dirigida para o tratamento de comorbidades e terapia paliativa.

1. **Terapia anti-inflamatória**

- Baseados na hipótese da “alveolite”, diversos fármacos anti-inflamatórios foram utilizados como primeira linha de tratamento na **FPI**. Uma revisão sistemática não encontrou evidência para o uso de corticosteroides na FPI, o que levou a uma forte recomendação contra seu uso na recente diretriz. Essa recomendação importante se baseia na disponibilidade de evidência de muito baixa qualidade e coloca um alto valor na prevenção de morbidade relacionada ao



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

tratamento pelo uso de corticosteroides em longo prazo. Pelo exposto, pacientes com FPI nunca devem ser tratados com corticosteroides isoladamente.

- Além dos corticosteroides, outros fármacos citotóxicos e imunossupressores foram usados, incluindo azatioprina e ciclofosfamida. A maior restrição ao uso desses agentes é o fato de que ensaios clínicos controlados e com poder suficiente para confirmar ou refutar a eficácia dessas drogas não foram realizados até recentemente. Três estudos controlados randomizados mais antigos usando tratamento anti-inflamatório foram realizados em relação a FPI, e apenas um deles foi duplo-cego e placebo controlado. Os três estudos incluíram um pequeno número de pacientes, as definições de casos quando os estudos foram realizados diferem dos atuais, e pacientes com provável PINE foram incluídos.
- Mais recentemente, o braço de um estudo que incluía pacientes tratados com azatioprina, N-acetilcisteína (NAC) e corticosteroide foi excluído após a constatação de que, naquele grupo, comparativamente ao placebo, houve maior mortalidade (11% vs. 1%), mais hospitalizações (29% vs. 8%), eventos adversos mais graves (31% vs. 9%) e nenhuma diferença na função pulmonar. Esse anúncio, mesmo sem a publicação dos dados, assinala o fim da combinação com imunossupressores como tratamento da FPI.

1. **Terapia antioxidante**

- Quantidades exageradas de oxidantes são encontradas na FPI, provenientes de fontes exógenas (a doença é mais comum em fumantes) e endógenas (proveniente de células inflamatórias). Nos pulmões normais, o stress oxidativo é bloqueado por diversos antioxidantes, a glutathiona tendo um papel central. Na FPI, os níveis de glutathiona estão reduzidos. O stress oxidativo acentua a inflamação e a fibrose, tendo um papel importante na patogenia da doença.
- O tratamento com antioxidantes é disponível. A NAC é um tripeptídeo com potente ação antioxidante e é um precursor da glutathiona. Um grande estudo randomizado, placebo-controlado, paralelo, de um ano de duração em pacientes com FPI, mostrou um efeito favorável significativo sobre a função pulmonar com altas doses de NAC (600 mg 3 vezes ao dia), comparado ao placebo. Aquele estudo



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

mostrou estabilização da CV e da DLCO no grupo que utilizou NAC, enquanto uma piora significativa foi observada no grupo placebo. Em 12 meses, a diferença absoluta entre os pacientes que receberam NAC e aqueles que receberam placebo foi de 0,18 L (IC95%: 0,03- 0,32 L) ou uma diferença relativa de 9% para a CV ($p = 0,02$), e de 0,75 mL/min/mmHg (IC95%: 0,27-1,23) ou uma diferença relativa de 24% para a DLCO ($p = 0,003$).⁽²⁷⁾ Como todos os pacientes naquele estudo também receberam prednisona e azatioprina, havia uma discussão se esse efeito do tratamento seria visto apenas com a combinação de NAC com prednisona e azatioprina ou se a NAC sozinha seria responsável por esse efeito. Em um estudo em desenvolvimento, os braços tratados apenas com NAC e placebo foram mantidos. Os resultados são esperados para breve.

1. **Terapia antifibrótica**

- A ênfase no papel da fibroproliferação na FPI levou a ensaios bem controlados na doença para testar a hipótese de que medicamentos antifibróticos seriam eficazes. Os resultados até o momento são algo animadores para a pirfenidona e para o inibidor de tirosinoquinase BIBF 1120, mas negativos para diversos outros agentes, incluindo IFN- γ , bosentana, etanercepte e imatinibe.
- Outro inibidor múltiplo da tirosinoquinase (BIBF 1120) foi avaliado em um estudo de fase II em pacientes com FPI. Diversas doses foram comparadas. O BIBF, na dose de 150 mg duas vezes ao dia, comparado ao placebo, resultou em um menor declínio da função pulmonar, menor número de exacerbações e qualidade de vida preservada. Os resultados encorajadores daquele estudo levaram ao início de dois estudos paralelos de fase III.
- A pirfenidona é uma molécula sintética de baixo peso com ações antioxidante, antifibrótica e anti-inflamatória.
- A pirfenidona foi submetida ao Food and Drug Administration para liberação em novembro de 2009, mas sua aprovação foi recusada, com a solicitação de mais um grande estudo que está em curso. Na Europa, Japão, China e Índia, a medicação foi liberada para o tratamento da FPI leve e moderada.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

1. **Outros agentes**

- Varfarina

As doenças pulmonares fibrosantes são associadas com inflamação, lesão vascular e ativação da cascata da coagulação. Um estudo feito no Japão, com diversas limitações, sugeriu que a varfarina poderia ter um efeito na FPI. Um estudo comparando a ação da varfarina vs. placebo na FPI foi interrompido em dezembro de 2011 devido à ineficácia da varfarina e a seus maiores riscos potenciais.

- Sildenafil

Um ensaio clínico randomizado avaliando o uso do sildenafil (inibidor da fosfodiesterase 5) por 12 semanas em pacientes com FPI avançada demonstrou melhora na troca gasosa, intensidade da dispneia e qualidade de vida. Entretanto, não houve diferença entre os grupos sildenafil e placebo no desfecho primário (distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos).(40) Dessa maneira, o real papel do sildenafil no tratamento de pacientes com FPI ainda precisa ser estabelecido.

1. **Tratamento do refluxo gastroesofágico**

- Apesar da alta prevalência de RGE em pacientes com FPI, a importância das microaspirações do conteúdo gástrico na patogenia da doença ainda não é conhecida. Entretanto, há descrições de casos anedóticos de estabilização e de melhora clínica e funcional em pacientes com FPI após o tratamento medicamentoso e/ou cirúrgico do RGE. Um estudo retrospectivo recente demonstrou uma maior sobrevida e um menor escore tomográfico de fibrose no grupo de pacientes que utilizava medicações anti-RGE na avaliação inicial. Não havia a comprovação de refluxo e nem de seu controle com a terapia ou não. Um editorial a respeito observou que não se pode concluir, com base naquele estudo, que a melhora da sobrevida seja resultado do tratamento do RGE.

- Mesmo na ausência de evidências baseadas em estudos adequados, a recente diretriz sobre FPI recomenda que o tratamento do RGE deva ser prescrito



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

mesmo para os casos assintomáticos, o que é discutível.

DO PLEITO

1. **Nintedanibe (Ofev®)**: é indicado para o tratamento e retardo da progressão da fibrose pulmonar idiopática (FPI). Trata-se de uma molécula pequena que age como **inibidor triplo de tirosina quinase**, incluindo os receptores: receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) α e β , receptor de fator de crescimento fibroblástico (FGFR) 1-3 e receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) 1-3. Nintedanibe liga-se competitivamente ao sítio de ligação de ATP desses receptores e bloqueia a sinalização intracelular, que é crucial para a proliferação, migração e transformação de fibroblastos, que são mecanismos essenciais para a fisiopatologia da FPI. Além disso, **nintedanibe inibe as quinases Flt-3, Lck, Lyn e Src**. Em estudo *in vivo*, nintedanibe demonstrou possuir potente atividade antifibrótica e anti-inflamatória.

1.1 O medicamento Ofev® possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sob o número 103670173.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento pleiteado **Nintedanibe (Ofev®)** não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde.

2. Infere-se que, devido a baixa incidência da doença que acomete o paciente e, por consequência, os estudos sobre as evidências dos tratamentos existentes serem limitados, não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI).

3. Todavia, conforme a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia através de suas recomendações que constam nas Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais de junho de



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

2012, preconizam que não há tratamento farmacológico específico para a FPI e a atenção deve ser dirigida para o tratamento de comorbidades e terapia paliativa.

4. Segundo a bula do medicamento pleiteado Nintedanibe especificamente, o mesmo é indicado para o tratamento e retardo da progressão da fibrose pulmonar idiopática (FPI). Um estudo disponível demonstrou que em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, Nintedanibe reduziu o declínio na (capacidade vital forçada) CVF, o que é consistente com um abrandamento da progressão da doença; Nintedanibe foi frequentemente associada com diarreia, o que levou à interrupção da medicação do estudo em menos de 5% dos pacientes. Esse estudo foi financiado pelo laboratório fabricante – Boehringer Ingelheim).

5. De acordo com um Informe de Posicionamento Terapêutico de nintedanibe (Ofev®) para o tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática da Agência espanhola de medicamentos e produtos sanitários (Ministério da Saúde da Espanha), em 18 de dezembro de 2015, “o Nintedanib tem sido aprovado para o tratamento de FPI em adultos e **tem mostrado eficácia modesta na redução da deterioração da CVF em pacientes com ligeira a moderada IPF assim como incertezas quanto à sua eficácia em grupos graves devido à falta de dados existentes. Não provou ser eficaz na redução da mortalidade significativamente.** No momento, não se pode determinar se existem diferenças com pirfenidona, o fármaco até o momento para o tratamento da FPI”.

6. Dependendo do estágio evolutivo da doença (leve, moderado ou avançado) o paciente apresentará dispneia (dificuldade para respirar) aos esforços e até em repouso, tosse não produtiva e alterações da função pulmonar aos testes específicos (espirometria). **Não há tratamento eficaz que interrompa a evolução da doença.**

7. A abordagem dos portadores de fibrose pulmonar inclui medidas de suporte (suplementação de oxigênio e reabilitação pulmonar) identificação e tratamento de comorbidades, encaminhamento ao transplante pulmonar e até considerações para participação em estudos experimentais visando o teste de um determinado tratamento. **Devido a esse conjunto de dados, a atualização de 2015 da diretriz das sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT sobre o**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

tratamento de FPI sugere o uso de pirfenidona ou de nintedanibe como opções terapêuticas para o tratamento da moléstia. É importante ressaltar que, no presente momento, as evidências quanto à eficácia de ambas as drogas se restringem à FPI, mas não a outras formas de doenças intersticiais pulmonares fibrosantes, tais como PHC o comprometimento pulmonar por doenças colágeno-vasculares.

8. De acordo com estudos avaliados pela CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), a evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do nintedanibe para tratamento da FPI é baseada em ensaios clínicos randomizados de fase II e III. Para o desfecho primário, variação da taxa ajustada de CVF, o medicamento mostra um considerável benefício, embora não esteja claro a relação deste parâmetro com o benefício em termos de sobrevivência. Para este desfecho o nível de evidência foi moderado. **Para outros desfechos secundários, porém importantes como mortalidade, tempo até a primeira exacerbação aguda e qualidade de vida, o nível de certeza na evidência foi de nível baixo a muito baixo o que torna incerto se o medicamento realmente traz algum benefício quanto a esses resultados.** Especificamente em relação as exacerbações agudas, sabe-se que é um desfecho grave que precede a maioria das mortes por FPI e pode levar a uma queda brusca na função pulmonar, no entanto, não há estudos que evidenciem com uma maior certeza um benefício neste sentido do nintedanibe comparado à melhores cuidados.

9. Portanto, foi considerado que apesar da evidência atual mostrar benefício em termos de retardo na progressão da doença, ou seja, no declínio da função pulmonar medida em termos da capacidade vital forçada (CVF), a evidência quanto à prevenção de desfechos críticos tais como mortalidade e exacerbações agudas é de baixa qualidade e estão associadas a um perfil de segurança com um grau importante de incidência de reações adversas e descontinuações.

10. No presente caso, consta laudo médico relatando que a paciente é portadora de fibrose pulmonar idiopática, assim como laudo anatopatológico com impressão diagnóstica de quadro sugestivo de pneumonia intersticial fibrosante.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

11. **No entanto, apesar de constar que a paciente é portadora de Fibrose Pulmonar e necessita do Nintedanibe 150mg, não foi remetido a este Núcleo o resultado da espirometria da paciente bem com informações pormenorizadas sobre os tratamentos anteriormente realizados e os resultados obtidos.**
12. Frente aos fatos acima expostos e considerando tratar-se de medicamento não padronizado na rede pública, **considerando as evidências científicas disponíveis atualmente e ainda considerando as informações remetidas a este Núcleo, conclui-se que não é possível afirmar no presente momento acerca da imprescindibilidade do medicamento ora pleiteado para o caso em tela.**



REFERÊNCIAS

- JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia **Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais**. J Bras Pneumol. v.38, Suplemento 2, p.S1-S133 Junho 2012. Disponível em:
<http://www.jornaldepneumologia.com.br/PDF/Suple_209_71_completo_SUPLO2_JBP_2012_.pdf>. Acesso em: 03 julho 2020.
- SWIGRIS, J. J. Et al. **Fibrose pulmonar idiopática: uma década de progressos**. J Bras Pneumol. 2006;32(3):249-60. Disponível em:
<<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v32n3/a12v32n3.pdf>>. Acesso em: 03 julho 2020.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

RICHELDI, L. Et al. **Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis**. N Engl J Med 2014;370:2071-82. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1402584>>. Acesso em: 03 julho 2020.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde. **Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Ofev®) para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática / INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-NINDETANIB-FIBR_PULM/V1/18122015. Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2015**. Disponível em: <<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nintedanib-Ofev.pdf>>. Acesso em: 03 julho 2020.

TRIBUNAL DE JUSTIÇA DE MINAS GERAIS. **Nota Técnica Nº: 17/2017 NATJUS-CEMED**. Disponível em: <<https://bd.tjmg.jus.br/jspui/bitstream/tjmg/8278/1/NT%2017%20-%202017%20CEMED%20Nintedanib.pdf>>. Acesso em: 03 julho 2020.

NINTEDANIBE. **Bula do medicamento OFEV**. Disponível em: <http://www.boehringer-inge-lheim.com.br/content/dam/internet/opu/br_PT/documents/OFEV_Bula_Profissional.pdf>. Acesso em: 03 julho 2020.

ANVISA. **Registro do medicamento OFEV**. Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/rconsulta_produto_detalhe.asp>. Acesso em: 03 julho 2020.

J Bras Pneumol. 2015;41(5):454-466. **Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática**. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v41n5/pt_1806-3713-jbpneu-41-05-00454.pdf. Acesso em: 04 junho 2020.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Relatório de Recomendação nº 49/18. **Esilato de nintedanibe para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática.** Disponível em

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Nintedanibe_FPI.pdf.

Acesso em: 03 julho 2020.